UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951 N° 20

Quelques aspects du Protéïnogramme en Pathologie Hépatique

La Formolgélification sérique dans le cadre des Tests de Floculation

THESE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Février 1951

PAR

Emmanuel VERDIER

MEMBRES DU JURY.... MM. SENDRAIL, *Président.*
VINCENT
PLANQUES } *Assesseurs*
DARDENNE
LAPORTE, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve LION & FILS
2, rue Romiguières, 2
1951

Quelques aspects du Protéïnogramme en Pathologie Hépatique

LA FORMOLGELIFICATION SERIQUE

dans le cadre des Tests de Floculation

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

Doyen	MM. LEFEBVRE
Assesseur	BRUSTIER
Doyens honoraires	GORSE, CALVET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL — MM. MERIEL — MM. RIBAUT
LAFFORGUE — VALLOIS — SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES
Clinique obstétricale	GUILHEM
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE
Anatomie	LAZORTHES
Histoire naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathol. interne et clinique des maladies de la tuberculose	MOREL
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Chimie biologique	VALDIGUIE
Médecine légale et du travail	PLANQUES
Histologie et embryologie	BROUSSY
Médecine sociale	BOUNHOURE
Thérapeutique	GADRAT
Pathologie chirurgicale	GRIMOUD
Stomatologie	CADENAT

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	MM. COULOUMA
Physiologie	BAISSET

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	MM. POULHÈS
Histologie	BIMES
Sciences Naturelles	BOUISSET
Bactériologie	Mme ENJALBERT
Chimie Biologique	MM. POLONOVSKI
Physique Médicale	AUVERGNAT
Pharmacie	COUTURIER
Chimie générale pharmaceutique	BLANC
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE, BAUDOT.	Chirurgie	MM. RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie			MM. DEODATI
Physique Médicale			MARQUÈS
Obstétrique			PONTONNIER
O. R. L.			CLAUX
Urologie			LHEZ

COURS COMPLEMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM
Chimie pathologique	VALDIGUIÉ
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY
Chimie minérale	BLANC
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Tuberculose	MOREL
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitologie	LASSERRE
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM. BLANC
Hydrologie et Géologie	ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie médécine	BAISSET
Pharmacodynamie pharmacie	CAUJOLLE
Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-Chirurgie	LAZORTHES
Mycologie	MORQUER
Psychiatrie	GAYRAL
Physiologie	COLOMBIÉS
Secrétaire de la Faculté	M. ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891).

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951 N° 20

Quelques aspects du Protéïnogramme en Pathologie Hépatique

La Formolgélification sérique dans le cadre des Tests de Floculation

THESE

pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Février 1951

PAR

Emmanuel VERDIER

MEMBRES DU JURY.... MM. SENDRAIL, *Président.*
VINCENT
PLANQUES *Assesseurs*
DARDENNE
LAPORTE, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE TOULOUSAINE
Vve LION & FILS
2, rue Romiguières, 2
1951

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MA GRAND-MÈRE

qui s'est tant dévouée pour moi.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

en témoignage de ma profonde affection, de ma bien sincère reconnaissance pour les sacrifices qu'ils se sont imposés pour moi, et en hommage à leur vie de droiture et de labeur.

A MA FEMME, A MON FILS, A MA FILLE

avec tout mon amour et toute ma tendresse.

A MES BEAUX-PARENTS

auxquels je suis heureux de pouvoir dire ici toute mon affectueuse reconnaissance.

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur SENDRAIL

Professeur de Pathologie générale et de Médecine expérimentale
Mainteneur de l'Académie des Jeux Floraux
Chevalier de la Légion d'Honneur

avec l'expression de notre respectueuse gratitude pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VINCENT

Professeur de Matière Médicale.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PLANQUES

Professeur de Médecine Légale et de Médecine du Travail.
Médecin des Hôpitaux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE

Professeur agrégé à la Faculté.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPORTE

Professeur agrégé à la Faculté.

Hommage de sincère gratitude.

A TOUS NOS MAITRES DE L'ECOLE DE PLEIN EXERCICE DE MÉDECINE DE CLERMONT-FERRAND

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRASSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MERLE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACKERMANN

dans le service duquel la majeure partie de ce travail a été effectuée.

MONSIEUR LE PROFESSEUR QUIQUANDON

à l'obligeance duquel nous devons certaines observations de notre thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUVELIER

A MONSIEUR J. COULET

Chef de Laboratoire à l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand,

qui nous a été d'un précieux secours dans la partie technique de ce travail.

A MON AMI LE Docteur PIGNIDE

Chef de Clinique à l'Ecole de Médecine,
Assistant des Hôpitaux,
Chargé de cours à l'Ecole Dentaire,

qui a inspiré ce travail, m'a guidé dans sa réalisation, m'a aidé de sa sympathie et de ses recherches constantes.

Qu'il veuille bien accepter le témoignage de mes vifs remerciements.

Introduction

L'exploration fonctionnelle du foie s'enrichit tous les jours de nouveaux tests. Du cholémogramme de Chabrol au test à la quinine de S. Miano, en passant par la détermination du taux de procaïnestérase ou du rapport d'estérification du cholestérol, nul autre organe n'est doté d'une palette aussi riche de moyens d'exploration. Parmi ceux-ci, chaque spécialiste se taille son « instantané hépatique » qui n'est pas celui du voisin et qu'il recommande comme le meilleur possible... Le meilleur en la matière semblant bien être d'ailleurs l'expérience que chaque hépatologue a du clavier dont il joue et dont chaque touche lui apporte une nuance familière, une précision diagnostique.

Nous avons choisi d'étudier ici quelques aspects du comportement des protéines du sérum dans les affections hépatiques. Nous excepterons de notre étude ces deux globulines très spécialisées que sont le fibrinogène et la prothrombine.

Préalablement à notre étude nous voudrions apporter quelques précisions sur le terme « Insuffisance hépatique » que nous aurons souvent à employer et qui est un « caput mortuum » hétéroclite, générateur de confusion. Nous distinguerons :

Insuffisance lésionnelle, résultant de processus anatomiques décelables, tels par exemple que la ponction-biopsie nous les révèle au microscope (stéatose, sclérose, néoplasme, etc...)

Insuffisance fonctionnelle que l'on pourrait réserver à ces cas où l'on parle d'insuffisance hépatique à propos d'eczéma, d'asthme, d'intolérances alimentaires, etc...

Il est évident que la ponction-biopsie dans de tels cas aurait toutes les chances de montrer un foie on ne peut plus normal... et qui songe d'ailleurs à la pratiquer à ce propos...?

On nous objectera que nos balances ne sont pas assez sensibles et que LERICHE nous a appris avec quelle facilité la pathologie passait du fonctionnel au lésionnel, mais en gros la distinction précédente s'impose et nous n'entendrons dans notre étude par « insuffisance hépatique » que l'insuffisance «lésionnelle» sus-définie.

CHAPITRE PREMIER

Généralités

A) Relations physiologiques entre « Insuffisance hépatique » et protéinémie

Il est admis par tous aujourd'hui que la sérum-albumine est synthétisée par le foie. Son taux baisse rapidement après intoxication expérimentale par le phosphore, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, substances dont on connait l'affinité particulière pour le tissu hépatique (Bollmann et Coll).

En clinique, des travaux déjà anciens (Gilbert et Chiray, Wallich) montrent que l'hypoalbuminémie épouse étroitement l'altération parenchymateuse dans les cirrhoses et les hépatites. Tout récemment Warter et Coll, provocant des cirrhoses expérimentales chez le rat, concluent de leur étude « qu'elle confirme la conception selon laquelle le foie est le siège de la production des albumines plasmatiques. »

Il n'en est pas de même des globulines qui ont une origine extra hépatique et proviennent essentiellement du système réticulo-endothélial, de la moëlle osseuse et des tissus lymphopoïétiques, des lymphocytes et des

plasmocytes. Mais sur le plan clinique, l'insuffisance hépatique perturbe qualitativement et quantitativement les globulines. L'hyperglobulinémie des cirrhoses, pour n'en citer qu'un exemple, est une constatation devenue classique. Elle contribue avec l'hypoalbuminémie à abaisser encore le rapport S/G dont l'inversion résumait il y a quelques années, ce que l'on savait de la protéinémie dans l'Insuffisance Hépatique.

B) Les acquisitions récentes relatives aux protéines sanguines

L'équilibre protéique du sérum et son bouleversement au cours de l'Insuffisance Hépatique ont fait l'objet de deux catégories d'études restées assez imperméables l'une à l'autre.

1° D'une part, partant d'un point de vue pratique et souvent empirique, nombre d'auteurs proposaient d'interroger la stabilité colloïdale des protéines sériques en les soumettant à un réactif approprié (tests de floculation). On eut ainsi toute une « sérologie » de l'insuffisance hépatique dont D. VINCENT et SEGONZAC faisaient en 1947 l'inventaire et la critique dans la Revue du Foie. (TAKATA et ses variantes, séro coagulation de WELTMANN, réaction de GRAY à l'or colloïdal, réaction à l'argent colloïdal, test au Cadmium,, test de Hanger à la céphalin-cholestérol Thymol-test de Mac-Lagan).

2° De par ailleurs, des recherches moins soucieuses d'applications cliniques que les précédentes mais à tendance plus scientifique et critique, aboutisssaient à un démembrement nouveau des protéines sanguines. Tiselius (électro-Phorèse), Cohn et Sœrensen (mesure de solubilité), Svedberg (ultra-centrifugation) individualisent des fractions globuliniques alpha, beta, gamma (on distingue même des sous-fractions alpha 1 - alpha 2 - gamma 1 - gamma 2, etc...) caractérisées cha-

cune par certaines constantes physico-chimiques, le rapport quantitatif de ces fractions entre elles définissant le serum humain normal.

Mais ces techniques exigeant un outillage compliqué et coûteux, rares sont les travaux qui procèdent à une confrontation systématique entre ces méthodes scientifiques de fractionnement protéique et les tests en partie empiriques sus-mentionnés. On trouvera à ce sujet une intéressante mise au point dans la Revue médicale de la Suisse Romande (25 octobre 1949).

Nous avons choisi d'étudier non pas un seul test, mais une association de plusieurs, une « Reaktions-Konstellationen » comme le conseillent WUHRMANN et WUNDERLY, ces épreuves conjointes se corrigeant et se complétant l'une l'autre. Nous avons choisi d'autre part des tests dont la signification ait été élucidée par l'une des méthodes classiques de fractionnement protéique (électrophorèse, etc...) C'est ainsi que l'on sait aujourd'hui que :

1° *Le test au thymol de Mac-Lagan* est positif pour une perturbation de la fraction Béta-globulinique, plus précisément de la partie de cette fraction la plus riche en lipides (cénapses lipido-protidiques). Il peut traduire aussi une altération qualitative de la serum-albumine car l'adjonction d'albumine normale est capable de négativer les globulines qui donnent une réaction au thymol positive.

2° *Le test de Hanger* est positif pour un excès de globulines gamma associé à une hypo-serum-albuminémie. Il comporte lui aussi un aspect qualitatif : la serum-albumine d'un sujet normal négative le test ce que ne fait pas une égale quantité de serum-albumine pathologique.

3° *Le test au Cadmium de* WUNDERLY, beaucoup plus sensible que le Takata-Ara et d'une plus grande simplicité se positive comme l'a montré BERNER lors-

qu'il y a hyposérinémie, hypergammaglobulinémie (et accessoirement hyper Alpha globulinémie).

4° Nous avons joint à ces trois tests, l'épreuve de la *formolgélification sérique*. Le choix de cette dernière sera discuté et (nous l'espérons) justifié au chapitre suivant où nous nous étendrons sur sa signification dans le cadre des fractions protéiques.

Nous avons soumis au verdict de cette tétrade une quarantaine de malades dont nous rapporterons les observations.

Nous remercions ici M. Coulet, Chef de Laboratoire à l'Hôtel-Dieu à qui nous devons d'avoir pu réaliser ce travail.

La cotation du Mac-Lagan a été effectuée au photomètre de Vernes en degrés de densité optique tels que de 0 à 15 le test est négatif, de 15 à 30 douteux, au-dessus de 30 positif (à la lumière de nos observations nous aurions tendance à interpréter comme déjà pathologiques les taux « limite » entre 15 et 30).

Pour le Hanger, nous avons utilisé l'antigène tout préparé livré par le commerce et nous notons positifs ++++ les cas à précipitation complète avec liquide clair.

CHAPITRE II

La Formolgélification des Sérums pathologiques

L'aspect actuel de la question

On connaît l'amusant fait-divers qui présida à la découverte de la Formolgélification par GATE et PAPACOSTAS en 1920. La glacière du Laboratoire s'étant arrêtée de fonctionner, ces deux auteurs voulurent néanmoins conserver certains serums qui devaient être soumis à un BORDET-WASSERMANN en leur ajoutant quelques gouttes de formol. Certains de ces serums prirent en gelée, ceux précisément comportant un WASSERMANN positif. Heureux hasard qui fournissait un nouveau test en lui donnant du même coup sa signification!... laquelle d'ailleurs ne tardait pas à être révisée.

L'année suivante, NAPIER, aux Indes, trouve une F. G. positive dans le kala-azar, le myélome et diverses maladies parasitaires.

En 1937, le Suédois BING consacre une importante étude à la réaction à laquelle DE VRIES consacre un peu plus tard sa thèse. Ces deux auteurs précisent que la prise en gel est liée à une augmentation des globuli-

nes et n'apparaîtrait que pour un taux de celles-ci supérieur à 3 gr. 70 pour cent.

En 1946, VERSHURE précise avec l'aide de l'électrophorèse que sur vingt et un serums hyperglobulinémiques, le gel ne se forme que dans ceux qui contiennent plus de 26 gr. au litre de globuline gamma.

La même année, l'Espagnol PERMANYER J. J. (Tesis doctoral, Barcelona) publie un important travail sur la question (F. G. sérique et plasmatique) et montre la nécessité d'observer la réaction pendant 24 heures.

En 1949, MILHIAUD et PFISTER de Genève constatent à leur tour que si l'on exige du test de GATE une prise en gel immédiate ou au moins rapide, les cas de positivité sont très rares et que ce caractère d'exception enlève à la réaction la majeure partie de son intérêt. L'épreuve devient beaucoup plus sensible et plus fréquemment positive si l'on prend soin de prolonger l'observation du mélange Formol-Serum pendant 48 heures (ou 24 heures à 40°). C'est ainsi que sur un matériel pathologique « tout venant » (plus de 2.000 serums testés) ils trouvent la proportion appréciable de 7% de cas positifs. Ils démontrent à l'aide de la méthode de COHN et de l'électrophorèse que la gélification est due exclusivement au fibronogène et aux globulines gamma. Dans les conditions de recherche sus-définies, la F. G. devient positive dans le sérum lorsque les globulines gamma y sont augmentées de 30 à 35% sur la normale (par exemple qu'au lieu de 7 gr. 7 au litre, taux normal moyen d'après ces auteurs il y en ait 11 gr. litre (*taux minimum de positivité*, ou davantage encore - A 40°, 9 à 10 gr. au litre suffiraient, donc une augmentation de 25%.

La technique indiquée par MILHAUD est la suivante : A 1 cm^3 de sérum à examiner on ajoute deux gouttes de formol du commerce, préalablement neutralisé avec de la soude caustique N^{50} en présence de méthyle-orange. Après avoir agité le tube on l'abandonne à la température ambiante. La réaction positive est mar-

quée par l'apparition d'un gel : *on peut renverser complètement l'éprouvette sans que le sérum se répande. Attendre 48 heures avant de déclarer la réaction négative.*

Nous devons à l'amabilité de M. Coulet les remarques suivantes :

1° Le formol neutralisé ne se conserve pas (polymérisation) d'où la nécessité pour ne pas fausser les résultats de renouveler de temps en temps le réactif.

2° Il y a parfois de faux gels par constitution d'une mince pellicule solide à la surface du mélange Formol-sérum. Cette pellicule se forme d'autant plus aisément que l'on utilise un tube plus étroit. Le tube de KAHN est à ce sujet préférable au tube à hémolyse.

Nous avons utilisé dans nos observations la notation suivante :

— fortement positifs (+++) les sérums gélifiant dans les 8 heures;
— faiblement positifs (+) ceux gélifiant après 24 heures.

A sa simplicité vraiment extrême, la Formolgélification sérique joindrait donc l'avantage capital d'une interprétation univoque (élévation de la fraction gamma) que ne comportent ni le WUNDERLY (trois fractions protéiques en cause) ni le HANGER (deux fractions+un facteur qualitatif, ni le Thymol-test). Que cet avantage soit infirmé par une spécificité beaucoup moins grande (en tant que test d'Insuffisance hépatique) c'est une question que nous allons dès à présent discuter.

Nous avons donné à l'association des quatre tests sus-définis, le nom, peut-être ambitieux, mais commode, de « Protéinogramme ».

CHAPITRE III

De la Spécificité du Protéïnogramme ainsi défini

FAUVERT situe en ces termes le problème :

« Les diverses réactions qui extériorisent la moins grande stabilité du sérum au cours des affections du foie, sont de deux types : les unes, comme la réaction de TAKATA et ses variantes dépendent surtout de l'élévation des globulines et à un moindre degré de la diminution absolue ou relative de l'albumine : elles constituent un témoin très sensible des variations du rapport S-G mais n'en permettent pas une mesure précise et les modifications protidiques qu'elles traduisent peuvent être réalisées dans d'assez nombreux états pathologiques : cette relative banalité leur enlève toute valeur spécifique comme test d'altération fonctionnelle du foie ».

« Les autres comme les réactions de HANGER et de MAC LAGAN ont des mécanismes plus complexes et soit par l'intervention de modifications non plus seulement quantitatives, mais qualitatives des albumines dans la réaction de HANGER, soit par le rôle joué par les complexes lipidiques dans la réaction de Mac-Lagan débor-

dent le cadre des procédés d'évaluation de déséquilibre des protides sanguins. En revanche, elles prétendent à une plus grande spécificité et se présentent suivant la définition de Mac-Lagan pour le Thymol-test comme des « index de dysfonctionnement hépatique ».

En fait, cette opposition est trop schématique et de divers côtés on a signalé des « aberrances » qui écornent sensiblement la spécificité privilégiée des deux tests en question (positivité dans des cas de diabète, néphrose, myélome, etc... Quelques incursions pratiquées par nous en dehors de la pathologie hépatique nous ont apporté des défaillances surprenantes en ce qui concerne le céphalin-cholesterol-test. En voici des exemples:

OBSERVATION N° 1

C... G. 17 ans. —*Pleurésie purulente.*

Entre à l'Hôtel-Dieu de Clermont-Fd le 17 août 1950. Début aigü le 24 juillet par des frissons, de la dyspnée - un point de côté gauche, température à 40°, pouls à 130°. Le médecin appelé trois jours plus tard constate une abolition complète du murmure vésiculaire dans les deux tiers inférieurs du poumon gauche. Pas de souffle pleurétique. Aucune expectoration. Deux ponctions auraient été pratiquées sans résultat. Le malade est mis à la streptomycine: un gramme par jour, (20 gr. au total). La fièvre tombe, mais le pouls reste très rapide, les signes objectifs persistent inchangés. L'arrêt de la streptomycine coïncide avec une recrudescence de la température qui oscille, cependant que des râles humides apparaissent au sommet gauche. On décide l'hospitalisation.

L'inspection montre un malade fortement amaigri. Le facies est terreux, mais chose curieuse, l'appétit est conservé. La température oscille entre 37°2 et 38°9.

Matité « de bois » de tout l'hémithorax gauche. Pouls mal frappé à 130. On ponctionne au trocart et

l'on retire 1 litre 750 (!) de pus bien lié extrêmement fétide. Injection intrapleurale de pénicilline plus soluseptazine. Une graphie consécutive montre ce qui reste de l'empyème et met en évidence l'intégrité parfaite du parenchyme pulmonaire.

Quatre jours plus tard une nouvelle ponction ramène encore 1 litre 200 de pus. Lavages de plèvre à la solutricine. L'apyrexie est obtenue. L'examen du liquide pratiqué à deux reprises n'a montré, à l'examen direct et à la culture, aucun germe. Le malade est passé dans un service de chirurgie-thoracique pour une aspiration continue. Le protéinogramme pratiqué à l'entrée donne ceci :

(*Test de Hanger :* positif +++
(Formolgélification : » +++
(Test au Thymol D-0 : 5 négatif
(Cadmium test : ++

Nous pouvons en conclure inversion probable du rapport S.G Hyposérinémie - hyperglobulinémie portant sur la fraction gamma.

OBSERVATION N° 2

Néphrite chronique urémigème

Mme M..., salle Rigal.

L'urée sanguine, pendant les deux mois d'hospitalisation et malgré diverses thérapeutiques se stabilise au-dessus du gramme dosages successifs (1 gr. 27, 1 gr 26, 1 gr. 30, 1 gr. 33).

PS.P. : rapide 5% en un quart d'heure, 8% en une heure.

Urée urinaire dosages successifs (9 °/₀₀, 7 °/₀₀, 10 °/₀₀).

Culot de centrigugation - quelques leucocytes.

Dosages successifs d'albumine :
(1,20 °/₀₀, 0,50 °/₀₀, 2,40 °/₀₀, 10,75 °/₀₀).

L'absence d'œdèmes, la modicité de l'albuminurie, l'absence de cristaux biréfringents dans les urines montrent que cette néphrite ne comporte pas d'élément néphrosique surajouté. A défaut de lipidémie nous avons un dosage de cholestérol sanguin qui n'est que très légerement augmenté 2 gr. 25 °/₀₀ (on sait en effet que la néphrose donne des Hanger positifs). Malgré cela le protéinogramme est le suivant :

(*Test de Hanger positif* +++
(Formolgélification +++
(Test au Cadmium et au Thymol non effectués).
Serine 41 gr. 8 °/₀₀ S-G = 0,98.
Globuline 42 gr. 4 °/₀₀.
Protides totaux par refractométrie 89 gr. 20 °/₀₀.

OBSERVATION N° 3

Suppuration pulmonaire chronique

M. S... a eu au mois de mai 1949 un abcès du poumon qui a évolué jusqu'à la vomique. Bonne rétrocession avec la pénicilline. Traitement d'entretien par aérosols.

Rechute au mois d'août de la même année, grosse expectoration, fièvre. Le traitement réussit bien à nouveau.

Hospitalisé le 4 août 1950 pour une troisième rechute. L'état général est alarmant. Ongles hippocratiques. Expectoration purulente massive : 400 cm3 par jour. Pneumocoques en abondance. Pas de B. K. Sur le cliché pulmonaire : Image nuageuse des deux-tiers supérieurs du poumon gauche au milieu de laquelle on discerne deux poches annulaires sans niveau. Malgré le traitement, ce malade lâche pied assez brusquement et décède le 9 août 1950.

Protéinogramme à l'entrée.

(*Test de Hanger* +++
(Thymol-test D. O. 3 négatif
(Test au cadnium ++
(Formolgélification +

Nous ne ferons pas état de deux autres observations d'ordre extra-hépatique où nous eûmes (hors de raison à première vue) des Hanger +++. L'une concerne un asystolique (l'hépatomégalie des cardiaques pouvant s'accompagner d'une défaillance fonctionnelle, l'autre un cancer de la prostate (une métastase hépatique cliniquement très probable pouvant prêter à discussion).

Il n'en ressort pas moins de travaux déjà anciens que l'abaissement ou l'inversion du rapport S-G n'est pas rare hors de la pathologie hépatique (cancer - tuberculose). WALDENSTRAEM d'autre part, a montré que dans l'association hyposérinémie - hyperglobulinémie, cette dernière était due neuf fois sur dix à une hyperglobulinémie gamma. Ce sont là, nous l'avons vu, les conditions mêmes de positivité du Hanger. Le facteur qualitatif univoque paraît pouvoir atténuer seulement ce manque de spécificité sans le faire disparaître.

Le test de Mac-Lagan nous est apparu par contre comme beaucoup plus spécifique, mais la rançon de cette qualité est un manque de sensibilité sur lequel nous reviendrons.

On trouve dans la littérature médicale sur le manque de spécificité du test au cadmium de WUNDERLY une opinion à peu près convergente. Notre association de tests permet à ce sujet une échelle de comparaison d'où il ressort que la WUNDERLY est le moins spécifique des quatre tests éprouvés.

OBSERVATION N° 4

Mme L... 70 ans. *Néoplasme avancé du carrefour pharyngien avec adénopathies cervicales importantes.*

Dysphonie - Dysphagie.

(Test au cadmium - positif
(Thymol test - D. O. 7 négatif
(Test de Hanger - négatif
(Formolgélification - négative.

OBSERVATION N° 5

M. V... 18 ans. *Rhumatisme articulaire aigü.*

Le 8 août 1950, ce malade éprouve des douleurs aux chevilles. Fébricule, sueurs. Puis les douleurs se déplacent vers les genoux qui sont chauds, rosés, très douloureux à la mobilisation. Le 11 août dans la nuit, douleur précordiale vive avec dyspnée. Le gentisate de sodium (12 gr. pro die) a un effet spectaculaire sur les douleurs et la fièvre qui passe de 39°2 à 37°5, mais se maintient à ce palier pendant plusieurs jours. Sédimentation globulaire 58 mm. heure. Le malade vu trois semaines plus tard ne présente pas de séquelles cardiaques. Protéinogramme à l'entrée :

(Test au cadmium ++++
(Hanger +
(Thymol test - D.O. 10
(Formolgélification - négative.

OBSERVATION N° 6

M. G... *Hypertension maligne* avec signes importants du fond d'œil, atteinte rénale (albuminurie à 2 grammes), ventricule gauche nettement hypertrophié.

Passé de ROYAT où il était en cure, à l'Hôtel-Dieu

de Clermond-Fd, à la suite d'une grosse hématémèse. Une décapsulation rénale effectuée antérieurement n'avait donné aucun résultat.

Protéinogramme :

(Cadmium +++
(Thymol-test - D.0. 3 (négative)
(Formolgélification - négative
(Hanger - négatif.

OBSERVATION N° 7

Mme B... M... *Syphilis ancienne,* 75 ans.

(B W +++
Kahn)
Méinicke) ++++

Hospitalisée pour troubles gastriques. Vomissements. La douleur est insignifiante et ne fait en rien songer à une crise gastrique du Tabès. Néanmoins, tout disparaît par un traitement cyanuré. Réflexes pupillaires paresseux. Aucun signe net de la série tabétique. Eclat du 2ème bruit et souffle systolique à l'orifice aortique. Urée sanguine à 0,33.

Protéinogramme :

(Test au cadmium +++
(Formolgélification - négative
(Thymol-test - D.O. 15 (négative)
(Hanger + (douteux).

OBSERVATION N° 8

Mme C... *Carcinomatose péritonéale.*

Malade hospitalisée pour ascite et œdèmes des membres inférieurs.

L'examen du liquide d'ascite le montre intermédiaire entre un traussudat et un exsudat. L'examen clinique écarte successivement la possibilité d'une cirrho-

se, d'une péritonite tuberculeuse. En raison d'une fébricule un traitement d'épreuve à la streptomycine est malgré tout tenté : échec total. Aucun symptôme cardiaque de par ailleurs. L'ascite est alors entièrement évacuée après quoi une palpation abdominale attentive décèle des « marrons » de consistance ligneuse, et imposant l'idée de néoplasie. L'origine de ce cancer a échappé. Utérus et annexes normaux. Transit gastro-intestinal normal. Foie normal également. Un traitement à la « moutarde à l'azote » est pratiqué. Effet spectaculaire. Disparition de l'ascite et des œdèmes. Rémission de trois mois. Mort par métastase pleuro-pulmonaire.

Protéinogramme à l'entrée :

(Test au cadmium (fortement positif)
(Thymol-test - négatif D.O. 9
(Hanger
(Formolgélification (négatifs).

Il nous reste à juger de la valeur de la Formolgélification sérique qui jusqu'ici n'a guère été proposée comme test d'Insuffisance hépatique. Nous avons dit l'intérêt considérable attaché à ce qu'elle ne dépend que de l'unique fraction gamma-globuline. L'augmentation quantitative de cette dernière se voit dans les maladies sollicitant fortement le tissu reticulo-endothelial, maladies à grosse rate, affections parasitaires ou infectieuses chroniques avec irritation mesenchymateuse, sclérose active, certains cancers (stroma-réaction). Les affections extra-hépatiques où la Formolgélification est ainsi positive dans le sérum sont beaucoup mieux inventoriées que pour les cas analogues de cadmium-tests aberrants.

En voici la liste :

(— Myélome (Lœffler, Delbarre)
(— Kala-azar (Napier)
(— Maladie de Nicolas-Fabre (Gutmann et Wise)
(— Endocardite lente d'Osler (Donzelot)

(— Mononucléose infectieuse (?)
(— Maladie de Besnier-Bœck - Maladie de Libman Sacks.
(— Tuberculoses à composante fibreuse (Milhaud: une fois sur cinq).
(— Lèpre tubéreuse (G. Lefrou).
(— Syphilis (inconstamment)
(— Polyarthrite chronique évolutive (De Traverse : une fois sur quatre),
(— et syndrôme de Felty.
(— Suppurations chroniques (Type Phlegmon périnéphrétique) (Permanyer).

Pignide et Coulet (Clermont-Fd) ont également vu la Formolgélification positive +-+-+ dans la leucémie myéloïde, faiblement positive dans la maladie d'Hodgkin, positive +-+-+ dans la moitié de leurs cas de typhoïde, fortement positive dans un cas d'Erythrodermie exfoliante de Wilson.

Ayant ainsi fait, aussi nettement que possible, la part extrahépatique, hâtons-nous de dire que les affections du foie sont de loin les facteurs les plus fréquents, d'hyperglobulinémie gamma. (Gray et Barron). Deux chiffres sont éloquents à cet égard :

Sur un total de 2.900 formolgélifications sériques pratiquées sur le « tout venant » de la pathologie Milhaud ne trouve que 7% de cas positifs. Par contre, les affections hépatiques entraînent 50% de formolgélifications positives. Varay dans une très importante étude du comportement des globulines Gamma en pathologie hépatique (estimation par la méthode turbidimétrique de Kunkel) écrit ces lignes : « La conclusion que l'on peut tirer... est la fréquence de l'élévation de la fraction gamma globulinique du sérum dans les affections hépatiques qui s'accompagnent d'une inflammation ou d'une désintégration marquée du parenchyme. Nous retrouvons le même problème dans ses données et ses limites que celui posé par la positivité d'un groupe de

réactions comprenant : Takata, Thymol, Hanger, Cadmium. Ces tests, d'un mécanisme différent, expriment le fait constant d'une modification de rapports entre les constituants protidiques... Mais l'*hypergammaglobulinémie est le plus fréquent* ». Elle est aussi très inégale d'un cas à l'autre et le même auteur en tire des conclusions diagnostiques précieuses. C'est ainsi que d'après ses observations :

1° *L'Ictère par obstruction* 10 fois sur 11.

Chiffres normaux de gamma-globuline (8,5). Théoriquement donc Formolgélification sérique négative.

2° *Cholelithiases.*

Cancers secondaires du foie.

Faible augmentation de la globuline gamma (11,5) dont le taux est accru de 30% environ.

Cette augmentation correspond théoriquement à la limite inférieure de positivité de la Formolgélification qui sera tantôt négative, tantôt faiblement et tardivement positive.

3° *Hépatites et cirrhoses.*

Très forte augmentation de la fraction gamma de 160% en moyenne dans les hépatites et de 200% dans les cirrhoses. Dans ces cas, donc, Formolgélification fortement et rapidement positive dans le sérum.

Nous verrons ultérieurement si nos observations vérifient ces données théoriques.

Comme conclusions à cet irritant problème de la non spécificité des tests de floculation (en tant que visant à explorer exclusivement le déficit fonctionnel du foie) disons qu'elle ne nous paraît pas un vice rédhibitoire car :

1° Si les tests sont négatifs de façon concordante, la réponse est valable (mais à ce moment se pose alors un nouveau problème, celui de leur sensibilité).

2° Si les tests sont positifs, une discrimination doit être faite :

— Ou bien l'examen clinique ne décèle qu'une seule affection et d'ordre hépatique, le verdict des tests peut alors lui être légitimement rattaché;

— Ou bien il y a coexistence d'une maladie hépatique et d'une autre, extra-hépatique. Les tests perdent alors de leur valeur (exemple : cancer de l'estomac provoquant un ictère par rétention. Le cancer à lui seul peut donner (et donne en fait fréquemment) une dysprotéinémie qui n'a rien d'hépatique.

Enfin, troisième éventualité, une seule affection d'ordre extra-hépatique est décelée. Les tests positifs perdent presque toute leur valeur.

Abordons maintenant les observations de pathologie hépatique proprement dite où fut utilisée cette association de quatre tests.

Elles se décomposent ainsi :

(Six cas de cirrhose ascitique de Laënnec.
(Dix-huit cas d'alcoolisme chronique (états précirrhotiques).
(Quatre cas de cholecystite.
(Trois cas d'ictère par obstruction cancéreuse.
(Deux cas de spirochetose ictéro-hémorragique.

CHAPITRE IV

Cirrhoses de Laennec

Nos tests se sont montrés ici dans tous les cas très positifs et de façon concordante mis à part le thymol-test qui deux fois se montra très faiblement positif.

— Observation n° 10 - D.O. 12 (sub-normal).
— Observation n° 12 - D.O. 24.

Dans deux autres cas le taux de positivité était très moyen D.O. 30 et D.O. 36. Deux fois seulement il dépassa 40 de D.O.

D'autres que nous, ont relevé de semblables défaillances du test de Mac-Lagan. D. Vincent, Segonzac et Parant le comparent à ce sujet au test à l'eau distillée et écrivent que ces deux réactions peuvent parfois être l'une et l'autre en défaut dans certaines cirrhoses.

Nos six observations de cirrhoses étant d'un... classicisme par trop banal et uniforme, nous nous contenterons de rapporter le détail de l'une d'elles où l'optimisme du Thymol-test tranche sur l'ensemble clinique, sérologique et biopsique.

OBSERVATION N° 12

M. L... 49 ans. — Antécédents éthyliques +++ (quatre litres de vin par jour depuis quinze ans). Hospitalisé « au bord du délirium », il ne s'alimente presque plus depuis deux semaines tout en continuant de boire. Insomnique, anorexique, agité de tremblements, il est en proie à une diarrhée noirâtre et éprouve de pénibles crampes musculaires dans les mollets.

L'examen montre un ictère net mais peu foncé. Urines acajou. Ventre ballonné. Flancs mats. L'existence d'une légère ascite est vérifiée à l'aiguille. Gros foie dur (15 cm. sur la ligne mamelonnaire). L'existence d'une fébricule à 38° achève de rendre le pronostic très réservé.

Ponction biopsie du foie effectuée et dont voici le protocole :

> « Très nombreuses bandes de collagène infiltrant la glande. Aspect général de cirrhose biveineuse *très avancée* auquel s'ajoute une dégénérescence graisseuse massive des cellules hépatiques qui sont surchargées de pigment hématique. Aucun signe de néoplasie maligne ni d'inflammation tuberculeuse ».

Protéinogramme :

(Test de Hanegr +++
(Formolgélification : +++
(Test au cadmium - positif
(*Thymol-test - faiblement* + *D.O.* 24.

Un traitement énergique est alors entrepris. Réalimentation toutes les 3 heures avec poudre de protides + extrait de malt + lait concentré sucré à la cuillère.

Vitamines larga manu.

Chlorure de choline et Methionine per os à fortes doses.

La situation se rétablit lentement. Les signes nerveux régressent. en premier lieu. L'appétit revient. L'ictère régresse. Le malade est « stabilisé ».

Protéinogramme à la sortie (un mois plus tard).

(Hanger)
(Cadmium) +++
(Formolgel)
(*Thymol-test - négatif D.O. 6*

Il est évident que les grosses lésions constatées histologiquement n'ont pas disparu en un mois malgré le verdict optimiste du dernier test. Ces défaillances du Mac-Lagan, épisodiques dans la cirrhose, nous les verrons être la règle ou presque, dans les états précirrhotiques colligés ci-après.

Ajoutons que dans les cas précédents, l'examen clinique est de lui-même assez décisif pour que les tests sérologiques n'apparaissent pas comme un luxe quelque peu inutile.

Par contre, dans deux cas où la cirrhose s'est stabilisée, nous avons vu le protéinogramme épouser l'amélioration (Hanger moins intensément positif - Thymol négativé. Par contre formolgel inchangé).

CHAPITRE V

Etats précirrhotiques

Nous rassemblons quinze cas, sous ce vocable consacré par l'usage, d'alcooliques chroniques dont l'intoxication a été assez importante pour aboutir à un accident ayant nécessité l'hospitalisation. Mais si l'étiologie est identique (jusque dans son mode, œnilique trois fois sur quatre) quelle variété de manifestations pathologiques! L'un est hospitalisé en O.R.L. pour epistaxis incoercible, l'autre en neuro-psychiatrie pour un délirium trémens, le troisième aboutit au gastro-entérologue pour dyspepsie rebelle ou hémorragie intestinale solitaire (et qui paraîtra mystérieuse si l'on ne songe pas à rechercher les signes d'imprégnation éthylique), le dernier enfin accuse des faiblesses dans les jambes et sera hospitalisé pour polynévrite.

Le clinicien qui, devant ce polymosphisme, pose chaque fois le problème de l'intégrité du parenchyme hépatique, percutera et palpera un foie qui tantôt déborde, paraît induré, voire sensible à la pression et tantôt aussi lui semblera très normal.

L'exploration fonctionnelle est ici beaucoup plus fructueuse que la clinique, encore qu'elle ait ses limites.

On a insisté récemment (Cachera et Coll) sur la

fréquence des stéatoses décelées par ponction-biopsie du foie chez les alcooliques, stéatoses coïncidant fréquemment avec des épreuves fonctionnelles normales. C'est une constatation qu'il nous est arrivé de faire dans un cas dont voici l'observation :

OBSERVATION N° 15

M. M... cultivateur, 56 ans.

Ethylisme chronique (3 litres de vin par jour depuis vingt ans). Foie débordant sur lequel on pratique une ponction-biopsie. Examen anatomo-pathologique : « Dégénérescence graisseuse diffuse assez importante des cellules hépatiques. Légère sclérose périportale avec infiltration histiocytaire discrète des espaces de Kierman ».

Le protéinogramme est presque entièrement négatif:

(Test au cadmium - négatif
(Thymol-test : négatif D.O. 3
(Formolgélification - négative
(Test de Hanger + (faiblement positif).

Cependant sur cette série de quinze alcooliques chroniques non spécialement choisis, l'éventualité d'une négativité totale et concordante des quatre tests n'est survenue qu'une fois.

OBSERVATION N° 16

M. R..., ouvrier Michelin; entre le 2 septembre 1950 à l'Hôtel-Dieu de Clermont-Ferrand pour polynévrite éthylique. Les tests n'ont malheureusement pas été faits à l'entrée, mais après un mois de sevrage et de traitement vitaminique B1, et P.P. à fortes doses. Bonne régression des troubles de la marche, mais les achilléens restent abolis. Foie sensiblement normal à la per-

cussion, ne déborde pas nettement le rebord costal. Peu de signes d'imprégnation éthylique en dehors de quelques « étoiles vasculaires » sur le visage.

(Hanger)
(Mac-Lagan)
(Cadmium-test) négatifs
(Formolgel)

La grande majorité de ces éthyliques chroniques (13 fois sur seize) ont accusé un protéinogramme « panaché » avec :

— tantôt un test positif et les trois autres négatifs;
— tantôt deux tests + + + et deux négatifs;
— lorsque trois tests sont positifs et un seul négatif (trois de nos cas) ce dernier étant dans les trois observations le Mac-Lagan, qui semble le moins sensible et « décroche » en dernier lieu.

Cet aspect « panaché » montre toute l'utilité de ne pas se contenter d'un seul test.

PREMIER GROUPE

(*Un test positif - trois négatifs - six observations*).

OBSERVATION N° 17

M. O... 55 ans, mineur. (*Délirium-trémens*).

Ce malade subit fin octobre 1950 un traumatisme thoracique qui le renverse et provoque une fracture de jambe. Réduction et plâtre.

Deux jours plus tard un délirium-tremens grave se déclare. Agitation extrême. Le malade est un gros éthylique (vin rouge exclusivement 6 à 7 litres par jour). Le traitement semble améliorer le délirium, mais des signes d'intoxicaton urémigène apparaissent et un dosage indique 3 gr. 60 d'urée sanguine.

Exitus quelques jours plus tard.

Tests à l'entrée :

(Thymol-test - D.O. 5 négatif
(Hanger positif ++
(Formolgélification - négative
(Test au cadmium - négatif.

OBSERVATION N° 18

S... 43 ans, manœuvre.

Polynévrite éthylique (depuis 20 ans, 3 litres de vin et eau de vie au petit déjeuner).

Entre pour troubles de la marche et faiblesse dans les jambes.

En outre, fourmillements dans la jambe gauche. Quelques crampes nocturnes dans les membres inférieurs. Abolition des deux achilléens et du rotulien gauche. De ce côté amyotrophie du quadriceps crural.

Examen électrique : quelques modifications quantitatives des réactions électriques. Pas de signes de réactions de dégénérescence. Traitement galvanique institué sur le quadriceps gauche.

Appétit diminué depuis trois mois.
Amaigrissement important. Nez rubicond et couperosé.
Foie débordant à la percussion mais mou, difficile à palper.

Traitement : complexe B - strychnine.

Portéinogramme à l'entrée :

(Cadmium-test - positif
(Thymol-test - D.O. 8 - réaction négative
(Test de Hanger - négatif
(Formolgel - négatif.

Un mois plus tard et malgré une amélioration locale (polyn.) et générale (gain de poids 1 kg. 600) le Cadmium-test est toujours positif.

OBSERVATION N° 19

M. L... (*Délirium-tremens*).

Pas de foie perceptible sous le rebord costal. Son volume à la percussion paraît normal. Le traitement habituel est effectué : 300 mgr. de vitamines BI + vitamine P.P. + 1ctgr de strychnine. Le délire rétrocède mal. La constatation d'une fièvre peu élevée (38°) amène l'adjonction de pénicilline dont l'intervention semble décisive dans la guérison du malade.

Tests à l'entrée :

(Formolgélification - négative
(Hanger - négatif
(Thymol-test - D.O. 5 négatif
(Cadmium-test - positif.

OBSERVATION N° 20

P... (*Délirium-tremens*)

Foie apparaissant à la percussion petit. Il est en outre ptosé et de consistance indurée.

Le malade est, d'après la famille, « petit mangeur, gros buveur ».

Protéinogramme :

(Formolgélification sérique +++
(Test de Hanger - négatif
(Thymol-test - négatif D.O. 5
(Cadmium - négatif.

OBSERVATION N° 21

M. D... maçon, 57 ans. Depuis 20 ans environ trois litres de vin par jour. Episode de gastrite éthylique en 1949 avec brûlures d'estomac, anorexie. Actuellement bon état digestif. Pas de météorisme abdominal, mais ébauche de circulation collatérale. « Varicosités liminai-

res thoraciques ». Foie débordant et dur. Facies couperosé. Hyporéflexie rotulienne et achilléenne. Aucune amiotrophie. Aucun signe subjectif de polynévrite.

Protéinogramme :

(Hanger-test ++
(Formolgel - négatif
(Cadmium-test - négatif
(Thymol-test - D.O. 4 négatif.

OBSERVATION N° 22

M. C... 28 ans, ouvrier Michelin.

Intoxication éthylique assez massive (4 à 5 litres par jour) mais peu ancienne (depuis 3 ans seulement).

Entre pour troubles digestifs: Brûlures d'estomac.
— Ballonnement post-pradial.
— Tremblement des extrémités.
— Insomnie
— Crampes dans les mollets.
A maigri ces derniers temps.
Foie paraissant normal.
Thyroïde modérément hypertrophiée.
Sédimentation globulaire : 3 mm. heure.

Protéinogramme :

(Hanger ++
(Thymol-test - D.O. 16 (très légèrement positif)
(Cadmium-test - négatif
(Formolgel - négatif.

DEUXIÈME GROUPE

Deux tests positifs - deux négatifs
trois observations)

OBSERVATION N° 23

M. C... 52 ans.

Epistaxis incoercible le 12-8-1950 qui amène l'hospitalisation en O.R.L. L'urgence étant conjurée, ce malade passe dans le service de médecine générale pour bilan général.

Gazé en 14-18, sujet aux bronchites, laryngite chronique. Trois litres de vin par jour depuis vingt ans.

— Brûlures d'estomac. Peu d'appétit.

— Nausées matutinales avec parfois rejet de glaires.

Foie débordant de deux travers de doigt.

Légère circulation collatérale abdominale.

Léger tremblement digital.

Protéinogramme :

(Test au cadmium - positif
(Formolgel +
(Test de Hanger - négatif
(Thymol-test - D.O. 5 négatif

OBSERVATION N° 24

M. V... Intoxication exclusivement œnilique depuis vingt-cinq ans environ (4 litres pro die).

En 1949, signale une epistaxis abondante.

Dans ces dernières années, quelques crises diarrhéiques intermittentes.

Se plaint de lourdeur post-pradiale epigastrique.

— Insomnie - Tremblement - Ebauche de circulation collatérale.

Foie petit, ptosé.

Protéinogramme :

(Test au cadmium +
(Formolgel ++
(Hanger : négatif
(Thymol-test : D.O. 13 (très légèrement positif).

OBSERVATION N° 25

M. G... 60 ans, terrassier (3 litres de vin par jour), « un petit verre de rhum au lever ».

Amaigrissement important.

Paludisme au Maroc en 1914. Rate normale, à peine percutable.

Gastro-enterostomisé en 1932. A ce sujet, le malade nous communique le bulletin suivant : opéré de gastro-enterostomie, sans qu'on trouve de lésion ulcéreuse ni néoplasique, mais seulement une gastrite (?).

L'examen du malade montre une polynévrite discrète.

(abolition des achilléens;
(hypotonie de la loge antéro-externe de la jambe;
(surtout à droite;
(sensation de dérobement des jambes.

Troubles digestifs - Anorexie - Digestions lentes avec ballonnement épigastrique - post-prandial.

Très mauvaise dentition : Pyorrhée +++

Foie petit (7 cm.) ptosé (3 travers de doigt) et sensible à la pression.

A l'auscultation cardiaque bruits assourdis. Tension artérielle 10,5/7. Essouflement facile. (Peut-être un certain degré de myocardite éthylique?) Cœur en téléradio : volume normal.

Protéinogramme :

(Formolgélification - faiblement +
(Cadmium-test - positif
(Hanger-test + douteux
(Thymol-test - D.O. 5 négatif.

TROISIÈME GROUPE

(*Trois tests positifs - un seul négatif*
quatre observations)

OBSERVATION N° 26

M. M... Ce malade est amené au service Billard le 30-10-50 par la police qui le trouve dans la rue dans un état d'ivresse semi-comateuse.

Un éthylisme ancien n'a pas empêché une longévité appréciable : 81 ans (!)

Constatation d'une hépatomégalie franche déborde d'un travers de main le rebord costal; ce gros foie est nettement sensible à la pression.

Subictère conjonctival : Nombreuses « étoiles vasculaires » sur le visage.

Protéinogramme :

(Formolgel +
(Hanger-test +
(Cadmium +
(Thymol-test - D.O. 6 négatif.

A noter dans cette observation trois réactions faiblement positives, mais que leur concordance « valorise » en quelque sorte.

OBSERVATION N° 27

C. A... 46 ans, manœuvre.

Depuis l'âge de 18 ans, 3 à 4 litres de vin par jour. Quatre à cinq petits verres de marc par jour.

Se fait hospitaliser à la suite d'amaigrissement important, anorexie et même dégoût des aliments, fait qui frappe ses camarades de chantier. Ne dort plus. Tremblement ++ des extrémités.

Eprouve des faiblesses dans les membres inférieurs.
Sensibilité osseuse (tibia) diminuée.
Abolition des achilléens.
Varicosité des poumettes. Subictère des conjonctives.
Début d'épilation des aisselles.

Diarrhée à l'entrée au service (cédera rapidement sous l'action de la thérapeutique). Circulation collatérale abdominale. *Pas d'ascite.* Foie dur, débordant de quatre travers de doigt, ptosé, 12 cm. sur la ligne mamelonnaire.

Protéinogramme :

(Formolgel ++++
(Thymol-test : 37 positif
(Test au cadmium - négatif
(Test de Hanger ++++

Dans cette observation, tout converge vers une impression de gravité de l'atteinte hépatique. L'intoxication n'est plus seulement œnilique, mais il s'y ajoute quotidiennement une ingestion notable d'alcool à 45°.

Les signes cliniques sont nets et importants et le protéinogramme est éloquent.

A noter un test au cadmium aberrant qui devait se positiver à son tour deux mois plus tard.

Ce malade a été traité longtemps et intensément (complexe vitamine B - vitamine P.P., méthionine, choline, Extraits de Foie). Pas d'amélioration clinique ni sérologique. On apprend que le malade poursuit en cachette ses excès de boisson.

OBSERVATION N° 28

M. L... 51 ans, menuisier de mine.

Exerce un dur métier, souvent nocturne (29 ans de mine).

Reconnaît ne pouvoir absolument pas se passer de vin. Pas d'ingestion d'alcool.

Hospitalisé le 15 octobre 1950 en O.R.L. pour epistaxis incoercible. En avait eu une identique 4 mois avant (et aussi 3 ans auparavant).

Troubles digestifs. Pituites matinales.

Se plaint de regurgitations acides.

Diarrhée peu intense (3 selles par jour).

Subictère conjonctival).

Foie paraissant atrophié 8 cm. à la percussion sur la ligne mamelonnaire, ne déborde pas. Facies couperosé. Tremblement des extrémités. Pas d'amaigrissement. Le malade est un plethorique. (90 kg.) légèrement hypertendu (18/10).

Protéinogramme :

(Formolgel ++++
(Test au cadmium - négatif
(Thymol-test D.O. 23 (+)
(Test de Hanger +++

OBSERVATION N° 29

M. M... manœuvre, 51 ans (4 litres de vin par jour depuis l'âge de 30 ans).

En 1949 première hospitalisation pour complications nerveuses (?) de son éthylisme.

Réhospitalisé en août 1950 avec :

(Tremblement des extrémités ++
(Insomnie
(Anorexie
(Faiblesse dans les jambes (réflexes normaux ;

Souffre de brûlures d'estomac.
On note une fébricule (37°,6 - 37°,8).
Un élément diabétique net. Glycosurie 56 gr. 70 °/₀₀
Glycémie 1 gr. 88
Foie (10 cm. sur la ligne mamelonnaire.
(ptosé, induré ++, sensible à la pression.
Testicules mous et de faible volume.
Poils rares aux aisselles.

Protéinogramme :
(Formolgel +++
(Test de Hanger +++
(Cadmium-test - faiblement positif
(Thymol-test - D.O. 13 (taux limite de négativité).

QUATRIÈME GROUPE

(*Les 4 tests positifs - Trois observations*)

OBSERVATION N° 30

Délirium-tremens

M. P... cultivateur-vigneron. Accuse cinq litres de vin par jour depuis quinze ans environ. Hospitalisé le 12 octobre 1950 pour *délirium-tremens*.

Subictère net. Début de circulation collatérale sur les flancs. Diarrhée depuis quelques jours. Depuis quelques mois saigne fréquemment du nez. On note déjà dans les antécédents deux crises de délirium en 1949.

Est sujet aux cauchemars avec zoopsie.
Aucune anomalie du côté des membres inférieurs.
Légère hépatomégalie.

Protéinogramme :
(Formolgel +++
(Cadmium +
(Hanger ++
(Test au Thymol D.O 22 (faiblement positif).

OBSERVATION N° 31

Délirium-tremens

M. L... 48 ans, employé S.N.C.F.

Boit 4 litres de vin par jour. Subictère conjonctival. Foie débordant et dur. Météorisme abdominal sans liquide semble-t-il. Réagit bien au traitement de son délire (curethyl + vitamine BI, PP. strychnine).

Protéinogramme :

(Hanger +++
(Thymol-test D.O. 18 (faiblement positif)
(Formolgel ++
(Cadmium-test +

OBSERVATION N° 32

Délirium-tremens survenant à la suite d'une fracture de jambe. Le traitement effectué fait céder le délire en 24 heures.

Il persiste (du tremblement
(euphorie - logorrhée ++
Subictère conjonctival
Epistaxis dans les antécédents
Hépatomégalie

Protéinogramme :

(Hanger +++
(Formolgel +
(Cadmium +
(Thymol-test 53 nettement positif

Tirons à présent de ces dix-huit cas, quelques conclusions d'ensemble.

1° Le test le moins fréquemment positif — le moins sensible — est évidemment le Mac-Lagan, positif 5 fois sur 18, et trois fois douteux. Vient ensuite le Test au Cadmium, positif 9 fois sur 18, (une fois douteux).

Les plus fréquemment positifs sont à égalité, le test de Hanger et la formolgélification sérique : 11 fois sur 18.

2° Le protéinogramme nous a plusieurs fois servi de « pierre de touche » quant à l'efficacité de la thérapeutique employée.

L'Observation n° 29 est très démonstrative à cet égard. Un mois et demi plus tard :

(La formolgélification positive +++ se négative.
(Le Hanger reste positif (++ au lieu de +++).
(Le Mac-Lagan passe de D.O. 13 à D.O. 8.
(Le test au Cadmium faiblement positif se négative.

Modifications appréciables également dans le protéinogramme de l'Observation n° 25 où après deux mois de traitement l'on voit le Hanger et la Formolgélification se négativer. Le test au cadmium reste seul positif.

Même constatation dans l'observation n° 22 où nous voyons après seulement dix jours de thérapeutique le Hanger se négativer et l'indice d'opacification du Mac-Lagan passer de D.O. 16 à D.O. 9.

Par contre, échec total dans l'observation n° 27, attribuable à la continuation des excès éthyliques.

3° Il ressort de nos observations que si l'on se contente d'un seul test pour apprécier l'état du parenchyme hépatique l'on s'exposera fatalement à des erreurs.

L'utilisation d'une « batterie » de tests s'impose.

4° Peut-on aller plus loin et interpréter ces dissociations du protéinogramme dans les états d'alcoolisme chronique?

En ce qui concerne la formolgélification nous la trouvons positive dans la moitié de nos cas environ (Milhaud et Pfister dans un tiers de leurs cas d'éthylisme avéré).

On peut en déduire que cette intoxication aboutit pour des raisons diverses (suivant son intensité ou plutôt, selon nous, suivant des susceptibilités individuelles) à un degré très inégal d'hyperglobulinémie gamma.

Si l'on considère que dans la cirrhose constituée la très forte augmentation de cette fraction globulinique est une caractéristique essentielle et constante de la formule protéinique ainsi que l'ont démontré plusieurs auteurs (Malmros et Blix, Vershure, Thorn et Coll, Martin N. H.) *nous croyons légitime d'en déduire qu'une Formolgélification positive apportant la preuve d'une hypergammaglobulinémie importante constitue chez les alcooliques chroniques une menace précise d'évolution vers la cirrhose.*

Cette réaction si simple, à la portée du médecin praticien, apporte dès lors une discrimination très précieuse et — positive — *prend la valeur d'un véritable signal d'alarme.*

Une objection peut nous être faite tirée du fait que les hépatites (les chiffres de Varay cités plus haut en témoignent) tout comme les cirrhoses, élèvent la fraction gamma. En fait on a démontré (Viollier et Staub) qu'au début de celles-ci, à la phase d'atteinte cellulaire il s'agit d'hyposérinémie avec hyper alpha et surtout

hyper Beta globulinémie. Si l'hépatite se prolonge, un processus cirrhogène intervient et l'on voit les gamma-globulines augmenter progressivement jusqu'à atteindre des taux élevés.

Si nous jetons maintenant un coup d'œil sur le tableau dressé plus haut des affections extra-hépatiques à F.G. sérique positive, nous constatons qu'il s'agit de maladies avec forte prolifération du conjonctif, irritation et hyperréaction du tissu reticulo-endothélial.

Toutes ces affections (de la mononucléose infectieuse à la typhoïde et à la maladie d'Osler) trouvent un dénominateur commun dans la splénomégalie. Mais qu'est-ce que la rate, sinon — comme l'écrit Benhamou — « un fragment spécialisé de l'appareil reticulo-endothélial »?

Que la cirrhose fasse partie au premier chef de ces maladies du mésenchyme, nul ne le discute. « Mesenchymatite + parenchymatose » écrivait Fiessinger, et l'équation a fait fortune... Que la dégénérescence du parenchyme soit antérieure, concomitante ou consécutive à la sclérose, ne change rien à la chose.

Au terme de ces considérations, résumons notre dessein qui était de situer cette dysprotéinémie très spéciale — l'hyperglobulinémie de la fraction gamma — dans son cadre extensif mais univoque des hyperréactions du conjonctif et d'intégrer dans cette notion très générale — « le cas particulier » : Formolgélification sérique — cirrhose — états pércirrhotiques.

Nous terminerons par une observation qui illustre bien en négatif, ce que nous venons d'avancer et qui nous a semblé comporter une valeur d'enseignement.

OBSERVATION N° 33

M. H... 47 ans, boulanger, est hospitalisé le 26-9-1950 salle Billard pour un ictère peu intense survenu depuis 3 semaines et insensible à la thérapeutique instituée par son médecin traitant (methionine et chlorure

de choline). Les antécédents héréditaires n'offrent rien d'instructif.

Au point de vue antécédents personnels, c'est un gros éthylique (4 litres par jour), gros mangeur, obèse et pléthorique, atteint d'un diabète gras qui n'a jamais exigé l'insulinothérapie sauf à l'occasion d'ulcères variqueux bilatéraux qu'en 1949 l'insuline et un traitement local ont rapidement cicatrisés.

Au moment où nous voyons le malade on constate:

1° Un ictère franc, mais d'intensité très moyenne, urines acajou, selles blanchâtres.

2° Oedème des membres inférieurs. Ventre ballonné et *ascite* d'abondance moyenne. Une diarrhée importante et qui a duré huit jours a précédé ces phénomènes.

Le malade bien qu'ayant maigri reste pléthorique. Une adiposité importante de la paroi abdominale rend malaisé l'exploration du foie qui semble hypertrophié. Pas de « signe du glaçon ».

Oligurie ++

Quelques examens de laboratoire sont demandés :

Glycosurie : 40 gr. °/₀₀
Glycémie : 2 gr. 25 °/₀₀
Acétone et acide diacétique : 0
Réserve alcaline un peu abaissée 53 °/₀₀
Cholestérol : 2 gr. 25 °/₀₀
Urée sanguine : 0 gr. 23.

Le diagnostic proposé est celui de « Syndrôme ictéro-ascitique (Fiessinger) chez un cirrhotique en pleine poussée de décompensation.

Et cependant nombre de détails cadrent mal avec ce diagnostic.

La note endocrinienne manque. Les aisselles sont bien garnies en poils, les testicules de consistance et de volume normaux. Ce malade a toujours été un gros mangeur et ceci est considéré classiquement comme le

meilleur antidote contre le développement d'une cirrhose. Le taux du cholestérol sanguin surprend chez un cirrhotique théoriquement en pleine poussée évolutive. La persistance d'une adiposité importante surprend aussi.

C'est alors qu'on demande un protéinogramme qui donne la réponse suivante :

(Test de Hanger - positif ++
(Test au thymol - D.O. 21 - faiblement positif
(Cadmium-test - fortement positif
(*Formolgélification - négative*

Confiant en la valeur de la Formolgélification en pareil cas, le Dr Pignide, Assistant du Service, récuse formellement sur le vu de sa négativité, le diagnostic de cirrhose. Celui d'hépatite n'est guère plus satisfaisant. Le Mac-Lagan en pareil cas serait beaucoup plus intensément positif. L'ascite ne serait pas apparu si rapidement... On évoque l'hypothèse d'une double compression cancéreuse, sur le cholédoque pour expliquer l'ictère sur les veines cave et porte provoquant l'ascite et l'œdème des membres inférieurs... On songe aussi au rôle doublement steatogène du diabète et de l'éthylisme chronique et l'on parle de steatose aiguë. Ce dernier diagnostic devait être le bon, ainsi que l'autopsie le vérifia.

Malgré une thérapeutique polyvalente (insuline-glucose, methionine à fortes doses, neptal, Cocarboxylase, Becozym, complexe C - P, etc...) et en dépit d'une diurèse de bon augure le malade meurt après trois jours de coma.

A l'autopsie: Foie gras typique de 2 kg. 850. L'examen histologique confirme la dégénérescence graisseuse massive de tout l'organe.

Nous avions donc eu raison de faire confiance au verdict de la Formolgélification.

CHAPITRE VI

Le Protéïnogramme dans les Cholecystites

Théoriquement notre batterie de tests doit donner une réponse concordante dans la négativité car en principe, l'inflammation des voies biliaires ne provoque pas d'insuffisance hépatique « lésionnelle ». Mais rien n'est absolu dans le domaine de la vie et les travaux modernes, ceux de Harvier, de Caroli, mettent au contraire l'accent sur la fréquence (et la latence) de l'atteinte cellulaire hépatique au cours de la lithiase biliaire.

Les observations que nous rapportons dans ce domaine sont trop peu nombreuses pour autoriser des conclusions d'une portée générale. Nos commentaires seront donc brefs.

OBSERVATION N° 34

M. L... 65 ans.

Antécédents héréditaires : Rien d'intéressant.

Antécédents personnels : Déporté en Allemagne en 1942, revient extrêmement amaigri (38 kg.) On note à son retour un scléro-emphysème pulmonaire et on lui accorde une pension de 15%. Effectivement, l'examen

de notre malade montre un thorax globuleux, des lèvres cyanosées, une légère polypnée. Mais le motif de son hospitalisation est la survenue depuis quinze jours de crampes gastriques, de vomissements, d'anorexie. La langue est saburrale et il existe une fébricule autour de 37°8. Le malade précise que depuis trois ans certains aliments « lui font mal » (les œufs, les frites).

L'examen montre :

1° un subictère conjonctival net;

2° une région vésiculaire douloureuse à la palpation. Murphy très positif. Ebauche d'une défense pariétale dans la région. Points à distance: Interscalénien droit très net, point cervical supérieur de Porturier également très sensible.

Sous l'action du sodothiol et de l'uroformine, amélioration rapide de tous les symptômes. (Pas de calcul visible sur les radiographies, mais le tétraïode n'opacifie pas la vésicule.

Protéinogramme :

(Formolgélification - négative
(Hanger)
(Mac-Lagan) négatifs
(Test au cadmium - négatif

OBSERVATION N° 35

Mme P... 77 ans.

Antécédents personnels instructifs car depuis deux ans trois crises douloureuses nocturnes dont la description par la malade ne laisse aucun doute (coliques hépatiques). A également souffert de l'estomac (dyspepsie vésiculaire probable). Appendicectomisée en mars 1950. On aurait enlevé un appendice enflammé (?) et constaté un megacolon. Cette intervention n'ayant soulagé en rien la malade, celle-ci se fait hospitaliser. On constate à l'examen que le siège des douleurs (qui sont vi-

ves et continues) est *sous-hépatique* avec irradiations postérieures. Point dorsal douloureux à l'extrémité inférieure de l'omoplate droite. Points cervicaux nets. Il existe une zone de défense dans le quadrant droit supérieur abdominal. Fièvre à 38° sans oscillations.

Echec total d'un traitement antispasmodique. Les douleurs résistent au calcium atropiné I. V., aux mouchetures intradermiques de novocaïne dans la zone algique, aux suppositoires de dolosal, à l'aminophylline à fortes doses.

Il en est de même de la fièvre qui résiste à la pénicilline (1.000.000 p. jour) pendant quelques jours à la streptomycine (2 gr. x 5 jours) et à la chloromycétine (3 gr. x 3 jours).

L'apparition d'un ictère nous tire d'embarras en imposant l'intervention. Nous nous souvenons cependant qu'il existe des hépatites à forme pseudo-lithiasique et pour lesquelles l'intervention est déasstreuse.

Le protéinogramme nous rassure :

(Thymol-test : négatif D.O. 2
(Test de Hanger : négatif
(Formolgélification - négative
(Cadmium-test : positif ++

Cholestérol : 1 gr. 74 °/₀₀.

Intervention chirurgicale : « Enorme vésicule très distendue, sans calculs. Cholecystostomie. Disparition de l'ictère les jours suivants ».

La malade est ensuite perdue de vue.

OBSERVATION N° 36

Mme B... 75 ans.

Vers la fin de septembre 1949, Mme B... commence à perdre l'appétit et à avoir des digestions pénibles. Léger amaigrissement.

Vers la mi-octobre, apparition d'un *subictère*, uri-

nes hautes en couleur; elle éprouve des frissons et a un peu de température.

Dans les jours suivants : l'ictère fonce. La température évolue par clochers fébriles typiques tous les 4 ou 5 jours (de 37°,5 à 40° et même 40°,5) suivis de sueurs abondantes.

Pas de douleurs.

On fait le diagnostic d'angiocholite.

Une radiographie de la vésicule sans préparation ne donne rien. Le tubage duodénal pratiqué deux fois ramène de la bile A. Examinée au laboratoire, elle contient de nombreux globules de pus. Pas de bile B.

Leucocytose et polynucléose (10.200 leucocytes (87% de neutrophiles.

Anémie : 2,510.000 G. R.

La malade hospitalisée se présente à l'examen avec un ictère foncé. Elle est anorexique et très amaigrie. Le foie déborde de deux travers de doigt, il est douloureux à la pression. La fièvre oscille avec les mêmes clochers à 40° tous les quatre jours.

Sont utilisés successivement :

1° L'adiazine pendant 8 jours : aucun résultat.

2° Puis, du 8 au 15 décembre, la pénicilline à la dose de 600.000 unités par jour. L'état ne s'améliore pas.

2° L'uroformine intraveineuse amène une sédation passagère mais c'est surtout la chloromycétine (3 gr. par jour pendant une semaine) qui agit nettement sur la courbe thermique. Celle-ci désarticulée et oscillante, fait place à une fébricule (37°8). La pénicilline est alors reprise à la dose de 1.400.000 unités pro die et la température se normalise définitivement. Mais l'état général reste très mauvais; la malade, adynamique, ne déjaunit pas, ne peut s'alimenter et vomit.

Un dosage d'urée sanguine est alors fait, qui révèle le taux insoupçonné de 1 gr. 47 °/₀₀.

Cytologie urinaire. — Quelques amas leucocytaires des cellules vésicales des couches moyenne et superficielle, rares cellules pyéliques et urétérales. La malade sort sub-comateuse.

De tels faits ont été décrits par Caroli qui réunit sous le nom d'« angiocholite maligne urémigène », les éléments d'un syndrome très voisin de cette observation. L'agent infectieux n'est pas, d'après lui, le spirochète ictero-hemorragiae ni le perfringens mais des germes très divers (colibacille, pneumobacille de Friedlander, bacillus ramosus, etc...

Quoi qu'il en soit, le protéinogramme à l'entrée de la malade était le suivant :

(Thymol-test D.O. 5 - négatif
(Cadmium-test +++
(Test de Hanger ++
(Formolgélification +

⁂

Si nous voulions tirer quelque enseignement de ces trois observations, nous pourrions dire que les deux premiers cas, très bénins, ont donné un protéinogramme négatif et par là même rassurant sur l'intégrité fonctionelle du foie, négativité qui, dans le second cas, a contribué à donner toute quiétude pour décider l'intervention; mais le protéinogramme pathologique de l'observation n° 36 répond à une malignité que la clinique mettait aisément en évidence. De telles angiocholites aboutissent à léser fatalement la cellule hépatique elle-même.

⁂

Nous plaçons ici une observation d'un genre très particulier, représentatif de ces innombrables malades dont les troubles bénins et très divers sont rattachés, le plus souvent à tort, à une « insuffisance hépatique », insuffisance fonctionnelle supposée... que nous avons

définie dans notre introduction en l'opposant à l'insuffisance lésionnelle. Que dans de tels cas le protéinogramme soit totalement silencieux, n'est pas pour nous surprendre et contribue utilement à éclaircir la situation, comme le montre l'exemple suivant :

OBSERVATION N° 37

M. A..., Inspecteur de l'Enseignement Technique, 40 ans, a été gastrectomisé pour ulcus en 1944. Depuis quelque temps, il se sent fatigué. Crises d'anxiété, vertiges. Extrémités toujours froides. Pas d'appétit. A légèrement maigri. Pas d'anémie gastro-privé, glycémie à jeun : 0 gr. 98. Sédimentation globulaire normale (5 m/m première heure, 12 m/m deuxième heure).

A l'examen, on constate un météorisme colique important, qui donne l'impression d'une matité hépatique très réduite. Son médecin pense que tous les troubles viennent du foie et nous prie de faire quelques tests :

Le protéinogramme est le suivant :

(Thymol-test D.O. 4 - négatif
(Cadmium-test - négatif
(Test de Hanger - négatif
(Formolgélification - négatif

CHAPITRE VII

Le Protéïnogramme dans les ictères néoplasiques

Données théoriques de la question

Dans les premières semaines d'un ictère par rétention, et quelle qu'en soit la cause, il n'y a pas, en principe, d'insuffisance fonctionnelle du foie. Par contre, si la rétention se prolonge, la cellulle hépatique elle-même finit par souffrir, en même temps que se développe une sclérose inflammatoire de la glande. L'on voit ces énormes hépatomégalies resteindre leur volume, en même temps que la consistance de la glande s'indure. A cette phase existe donc des signes biologiques de défaillance fonctionnelle.

Nous relaterons à ce sujet une étude toute récente de Ducci. Cet auteur insiste sur la stabilité du sérum provenant d'ictère par rétention et la négativité habituelle des réactions de floculation. Par contre, si l'on opère de tels malades, les réactions de floculation deviendraient alors positives.

Lopez Garcia et Mac-Lagan lui-même, ont insisté sur la négativité habituelle du Hanger et du Thymol-test, alors que d'autres épreuves fonctionnelles se mon-

trent souvent positives. Cependant, Ducci, par une étude plus précise du sérum de tels malades, y a vu des modifications quantitatives (inversion ou abaissement du rapport S-G, hypergammaglobulinémie) qui devraient théoriquement positiver les tests de floculation; il en conclut à l'existence d'un facteur spécial d'inhibition leur conférant une grande stabilité.

D'autre part, l'éventualité où l'obstacle provoquant un ictère par rétention, est un cancer, complique les choses. On commence à entrevoir aujourd'hui que les néoplasies donnent pour leur propre compte des dysprotéinémies et interviennent par leurs propres cellules, dans le métabolisme des protéines, elles-mêmes pouvant en sécréter, en excréter, ou modifier celles du sang circulant.

Il serait donc erroné d'attribuer forcément et exclusivement à la glande hépatique, les modifications du protéinogramme. On voit donc toute la complexité de la question. Le mieux est de se mettre à l'école des faits.

OBSERVATION N° 38

(*Observation due à l'obligeance du Dr Cuvelier*)

M. B... 60 ans, fait appeler son médecin parce que « son ventre grossit et qu'il devient jaune ». L'examen constate effectivement :

1° La présence d'un subictère, qui va foncer les jours suivants;

2° une hépatomégalie importante avec météorisme abdominal et ascite. Celle-ci va s'accentuer, un œdème des membres inférieurs va s'y surajouter, en même temps que des signes objectifs d'hyposystolie.

La digitale réduit en quelques jours les signes d'insuffisance cardiaque, mais hépatomégalie et ascite progressent encore; l'ictère reste inchan-

gé. En raison d'antécédents éthyliques modérés mais certains, on pense à une poussée ictéro-ascitique provoquée par une cirrhose hypertrophique et l'on demande quelques examens biologiques :

(Test de Hanger +++
(Thymol-test D.O. 12 négatif
(Cadmium-test ++
(Test de Gros +++
(Formolgélification non effectuée).

Sur la foi de ce protéinogramme nettement perturbé et qui semble confirmer le diagnostic, on entreprend un traitement énergique (méthionine, choline, vitamines, etc...) L'état ne faisant qu'empirer, on ponctionne l'ascite; elle s'avère teintée de sang - cependant que la palpation, plus facile, d'un foie énorme révèle à sa surface des bosselures multiples et caractéristiques. L'intervention montre qu'il s'agit d'un néoplasme des voies biliaires propagé au foie.

OBSERVATION N° 39

M. B... 54 ans, cultivateur.

Rien de notable dans les antécédents personnels et héréditaires. La maladie débute vers le 15 septembre 1950 par des troubles digestifs. Autour du 1er octobre, les téguments prennent une teinte jaunâtre qui va s'accentuer, cependant que les selles deviennent « mastic ». Quelques signes font supposer l'existence possible de lithiase biliaire (crises douloureuses dans la région vésiculaire, fièvre à 38° et existence de deux clochers thermiques à quinze jours d'intervale. L'ictère fonce de plus en plus jusqu'à prendre une teinte verdâtre.

A l'examen on sent une grosse masse dans l'hypocondre droit, dont les limites sont indistinctes et qu'on interprète comme une grosse vésicule. Tympanisme abdominal. Pas d'ascite. Ventre assez souple. Interven-

tion le 16 octobre. *Protocole opératoire :* « Incision pour intervention sur vésicule. A première vue, le foie n'est pas hypertrophié et semble même rétracté vers la cage thoracique. Il est de couleur très foncée avec quelques tâches blanchâtres. Grosse vésicule, que l'on ponctionne; il s'agit de bile blanche (hydrocholecyste). L'épiploon est parsémé de petites formations blanchâtres très dures. On prélève un fragment de foie au bistouri. La glande est très dure et crie sous le couteau.

Prélèvement d'un fragment épiploïque. Drain dans le cholecyste. Macroscopiquement le cancer est à peu près certain ».

Résultats de l'examen histologique. — Constatation au niveau des espaces porte, d'une infiltration inflammatoire lympho-conjonctive avec capillicules biliaires très dilatés, voire kystiques, et dont l'épithélium présente souvent des noyaux hyperchromatiques. Parenchyme hépatique très chargé, en pigments bruns ferrugineux. Pas de sclérose centro-lobulaire. Dans l'épiploon, on note la présence de tubes glandulaires à épithélium cylindrique simple rappelant les canaux biliaires intra-hépatiques : leur épithélium présente des noyaux hyperchromatiques très suspects.

Conclusion : Très vraisemblablement épithélium des voies biliaires intra-hépatiques.

Portéinogramme effectué à l'entrée :

(Formolgélification - négatif
(Hanger - négatif
(Cadmium-test +++
(Thymol-test D.R. 4 - négatif

OBSERVATION N° 40

M. B... 64 ans, cuisinier.

La maladie débute insidieusement au mois d'août par un subictère sans aucun trouble digestif. Le malade a noté de l'amaigrissement mais l'appétit est bien

conservé. La courbe thermique est rigoureusement normale. Pas de douleurs dans la région hépato-vésiculaire. L'ictère fonce progressivement, cependant que les selles sont décolorées et les urines acajou. A la fin du mois d'août, les selles se récolorent temporairement. Malade hospitalisé le 26 août 1950. On constate une hépatomégalie, dure, énorme, descendant au-dessous de l'ombilic. lisse et régulière. Prurit d'intensité moyenne. Quelques excoriations sur les épaules. Bradycardie légère. Toujours pas de fièvre. Aucun antécédent lithiasique. Le malade va dès lors évoluer implacablement : amaigrissement intense, teint verdâtre... le diagnostic ne fait alors plus de doute.

Protéinogramme à l'entrée :

(Formolgélification ++
(Hanger ++
(Thymol-test D.O. 39 - positif
(Cadmium-test - négatif

OBSERVATION N° 41 (résumé)

M. B... 71 ans.

Ictère foncé avec hépatomégalie et constatation d'une grosse vésicule. L'orige rétentionnelle de l'ictère est attestée par le taux de choletérol qui est augmenté (2 gr. 50). La négativité des épreuves fonctionnelles. galactosurie normale, test à la quinine négatif. rapport E-T normal (62%). Seul tranche l'affaisement du taux de prothrombine (24%) et c'est là un argument de plus pour le diagnostic.

Le protéinogramme à l'entrée est le suivant :

(Formolgélification - négatif
(Cadmium-test +
(Thymol-test D.O. 5 - négatif
(Hanger - négatif.

Tirons quelques conclusions rapides. On connaît l'effort de tous ceux qui s'intéressent à la pathologie hépatique, pour mettre au point des épreuves biologiques fidèles permettant le diagnostic différentiel des ictères par rétention (hépatite ou ictère par rétention?... lithiase ou cancer?...)

On peut bien dire qu'à l'heure actuelle, et malgré quelques espoirs entrevus (taux des phosphatases) le problème est loin d'être entièrement résolu. Pour ce qui est de notre protéinogramme, les quatre observations apportées montrent à quel point il est dangereux d'écarter la redoutable éventualité d'un cancer, sur la constatation de tests positifs et de se tourner, sur leur foi, vers le diagnostic, plus rassurant, d'hépatite... Par contre, si les tests sont négatifs, de façon concordante, nous pensons, avec Ducci, qu'il y a là un sérieux appoint au diagnostic, en faveur d'un ictère « post-hépatique », suivant la terminologie de cet auteur.

Conclusions

1° Quarante observations sont rapportées, appartenant à la pathologie hépatique et où une défaillance fonctionnelle du foie pouvait être suspectée.

2° Les répercussions de cette défaillance, sont étudiées sur l'équilibre protéique du sérum à l'aide de trois tests classiques de floculation (Hanger-test, Thymol-test, test au cadmium de Wunderly-Wuhrmann).

3° Nous discutons et pensons légitimer l'adjonction à ces trois épreuves d'un quatrième test : La Formolgélification sérique. Sa signification est univoque et plus précise que pour les trois autres tests (élévation importante de la seule fraction gamma-globulinique), la technique en est idéalement simple, sa positivité semble pouvoir être considérée comme un index d'hyperréaction du mésenchyme mettant en évidence la composante sclérogène des cirrhoses, des états pré-cirrhotiques et des hépatites prolongées.

4° Nous considérons l'apparition de sa positivité comme un précieux avertissement pronostique dans le banal mais si fréquent « alcoolisme chronique ».

5° Nous discutons le problème de la spécificité d'une telle « batterie » de tests. A ce sujet, des exemples de défaillance du Hanger sont rapportés; le cadmium-test est encore beaucoup moins spécifique; la Formolgélification sérique paraît se placer dans une position intermédiaire, entre ces deux tests. De plus, les cas de positivité « extra-hépatiques » sont, pour cette épreuve, bien connus et inventoriés, ce qui permet une certaine correction du défaut envisagé. Plus spécifique, le thymol-test s'avère nettement moins sensible.

6° L'utilisation de ces quelques tests peut rendre des services dans la lithiase biliaire et les cholecystites. Par contre, elle ne prétend pas résoudre le problème si angoissant des ictères néoplasiques.

Le Président de la Thèse,

SENDRAIL

Vu : *le Doyen,*
LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 22 Janvier 1951
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

Appendice

1° On pourra s'étonner, tout au long des observations précédentes que nous n'ayions point fait appel plus largement à d'autres épreuves fonctionnelles du foie (galactosurie fractionnée, hippuricurie provoquée, rapport d'estérification du cholestérol, etc... Ces tests ont été effectivement pratiqués dans plusieurs cas, nous les avons écartés systématiquement de notre travail, parce qu'un nouveau problème, extrêmement complexe, et qui eut exigé le volume d'une seconde thèse, se présentait à nous : celui de la concordance ou de la discordance du protéinogarmme étudié par nous avec ces tests explorant d'autres fonctions.

Nous avons préféré rendre notre travail en quelque sorte plus « didactique » en confrontant uniquement les données cliniques et le comportement des protéines.

2° Nous avons aussi écarté délibérement de notre sujet, les questions soulevées par la Formolgélification plasmatique (et non plus sérique). Celle-ci, étant sous la dépendance de deux facteurs (fibrinogène et gamma-globulines) paraît, de ce chef, moins aisément interprétaole. Elle a cependant fait l'objet d'intéressants travaux lyonnais (Boyer M.)

Signalons aussi que la Formolgélification pratiquée sur le sang total citraté a été récemment étudiée également (J. Badin et G. Ottolenghi-Preti).

Bibliographie

Nous ne donnerons pas ici la bibliographie concernant les tests de Hanger, de Mac-Lagan et de Wunderly, tests devenus classiques et dont les références sont connues.

Nous donnons par contre une bibliographie concernant la formolgélification sérique dont l'emploi fait l'originalité de notre travail.

1° *Bibliographie des auteurs auxquels nous nous référons dans notre travail.*

Comme ouvrage général, nous citerons la monographie de Grabar : « Les globulines du sérum sanguin » (Maloine éditeur, 1947) et « Congrès français de Médecine (Rapports et communications XXVIIe session, Genève 1949).

Badin J. et G. Ottolenghi-Preti. — Le sang n° 7, 1950.

Berner. — Hel. Méd. Acta 1949, 16-3.

Bollmann *et* Coll-A.M.J. — Am. Méd. Ass. 1940, 115-1087.

Bonnet G. F. (Vichy). — Les réactions de floculation dans les états hépato-biliaires mineurs (tests de Mac-Lagan, de Hanger, de Gros et Wunderly). — *La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 20e année, numéro 46, 22 juin 1950.

Boyer M. — Thèse Lyon 1949.

Cachera R., Lamotte M. et S. Lamotte-Barrillon.— Les stéatoses alcooliques du foie (confrontation anatomo-cliniques et biologiques). Rapport au 1er Congrès international de Médecine interne, Paris.

Ducci. — 1er Congrès International de Médecine Interne, Paris 1950.

Fauvert R. — Données récentes sur les modifications des protides sanguins dans les maladies du foie - in « Les acquisitions médicales récentes », 1949. — (Flammarion), p. 77.

Gray S. et Barron C. - Jour. Clin. Inv. 1943, 22-191.

Lopez Garcia. — AN-Inst. Invest-Fis-Pat-Hum. 6-1-1944.

Malmross H. et Blix G. — Acta Méd. Scand. Suppl. 179 (1946).

Martin N. H. — Brit. J. Exptl. Path. 27, 363 (1946).

Thorn (G. W.) Armstrong (S. H.) et Davenport (V. D.), J. Clin. — Invest. 25-304 (1946).

Varay A. et Mlle Franz. — Méthode de Kunkel d'évaluation turbidimétrique des gamma-globulines du sérum précipité par les sels de métaux lourds à basse concentration. — *Bulletin et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (Séances du 1er et 8 juillet 1949).

Vershure (J. C. M.) — Elektrophorèse en Serumvlok kingsreacties, Amsterdam 1946.

Vincent D. et Segonzac G. — La sérologie de l'insuffisance hépatique. — *La Revue du Foie* (tome VI, n° 5, 1947).

Vincent D. et Segonzac G. et Parant M. — La réaction à l'eau distillée. — (*Presse Médicale*, décembre 1948).

VINCENT D. et GIRARD M. — Une nouvelle réaction sérologique de l'insuffisance hépatique : le test à l'eau distillée. — *Presse Médicale*, 10 septembre 1949.

VIOLLIER et STAUB H. - Helv. Méd. Acta, 14-334 1947.

WALDENSTROM J. (Upsal). — Ultracentrifugation et hyperglobulinémie. — *Congrès Français de Médecine*, XXVIIe session (Genève 1949, p. 51).

WALLICH R. — Contribution à l'étude des rétentions aqueuses de l'organisme. Recherches sur les albumines du sérum sanguin au cours des cirrhoses du foie. — *Thèse*, Paris 1930 (Jouvé, éditeur).

WARTER J., MANDEL P., METAIS P. et TOUILLIER J. — Recherches sur la protéinémie chez les hépatiques. Essai de physio-pathologie. Considérations pratiques. — *Société de Médecine de Strasbourg* (séance du 26 février 1949). in *Strasbourg Médical* n° 11, 15 août 1949, p. 131.

WUNDERLY C. et WUHRMANN, SCHWEIZ. - Méd. Wschr, 1945, 58-36.

*
**

2° *Bibliographies concernant le test de la Formolgélification sérique :*

BADIN J. et G. OTTOLENGHI-PRETI. — La Formolgélification sanguine. *Presse Médicale*, 11 février 1950.

BEESON et MILLER. — Am. J. Méd. Sci. 1944, 207-643.

BING I. — Acta Méd. Scand. 1937, t. 91, p. 336.

BING I. — Acta Méd. Scand. 1940, t. 103, p. 547.

COHN E. J., STRONG, HUGUES et COLL. — J. Am. Chem. Soc. 1946, 68-459.

DE VRIES. — Thèse Amsterdam.

Gaté et Papacostas. — Compte rendu Société Biologique 1920, 83-1432.

Harvier P., P. M. de Traverse, R. Depraitere et M. L. Coquelet. — Equilibre protidique du sérum sanguin chez les rhumatisants et cure hydrominérale d'Aix-les-Bains. (Emploi de la formolgélification). — *Annales de l'Institut d'Hydrologie et de* Climatologie, t. XX, n° 68, 1949.

Irr. — Leishmaniose générale du chien. Réflexions cliniques. Rapport de la formolgélification avec le diagnostic et le pronostic. *Presse Médicale*, 11 mai 1938.

Ishizuka. — La gel-réaction à la formaline dans la lymphogranulomatose inguinale. — The Japanese Journal of Dermatology and Urology (Tokio) t. 44, n° 2, 20 août 1938, p. 66.

Lefrou G. — A propos des réactions de gélification dans les affections tropicales. — *Presse Médicale*, 8 juillet 1936.

Lloyd R. B., Napier L. E., Paul S. N. — Ind. J. Méd. Res. 1928, 16-1065.

Martin E. Milhaud, Pfister et J. Le Coultre. — Helv. Méd. Acta 1949, 16-110.

Martin E. Milhaud, Pfister et J. Le Coultre. — Revue Médicale de la Suisse Romande 1949, 69-307.

Maupin B. et Coll. — Etude de la formolgélification du sérum parallèlement à la réaction au thymol et à la sérologie syphilitique. — *Annales Institut Pasteur*, février 1950, n° 2.

Milhaud G. — Annales Institut Pasteur 1949, 77-170.

Napier L. E. — Ind. Méd. Gaz. 1921, 56-338.

Napier L. E. — Ind. J. Méd. Res. 1921, 9-830.

Nicolas E. — C. R. J. Méd. Biologie 1922, 87-669.

Permanyer J. J. — Tesis Doctoral, Barcelona 1946.

Vershure I. C. M. — Elektrophorèse - en Serumvlokkingsreacties 1946. — Scheltema and Holkends Backhandel, Amsterdam.

Vivoli E. — La réaction de Kürten (formolo-gélification du sérum sanguin) pour le diagnostic de l'endocardite lente. — *Riviesta di Clinica Medica* (tome XXXII), n° 14, 31 juillet 1931.

Wunderly C., Wuhrmann F. — Exp. 1946, A. 318.

Serment

Au moment d'être admis au nombre des membres de la Profession Médicale, je prends l'engagement solennel de consacrer ma vie au service de l'Humanité.

Je garderai à mes maîtres le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

J'exercerai mon art avec conscience et dignité.

Je considérerai la santé de mon patient comme mon premier souci.

Je respecterai le secret de celui qui se sera confié à moi.

Je maintiendrai, dans toute la mesure de mes moyens, l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Mes collègues seront mes frères.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti, ou de classe sociale, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

Je fais ces promesses solennellement, librement sur l'honneur.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 11

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS 13

a) Relations physiologiques entre « Insuffisance hépatique » et protéinémie 13

b) Les acquisitions récentes relatives aux protéines sanguines 14

CHAPITRE II

La Formolgélification des sérums pathologiques 17

CHAPITRE III

De la Spécificité du protéinogramme ainsi défini 20

CHAPITRE IV

Cirrhoses de Laënnec 31

CHAPITRE V

Etats pré-cirrhotiques 34

CHAPITRE VI

Le protéinogramme dans les cholecystites 52

CHAPITRE VII

Le protéinogramme dans les ictères néoplasiques 58

CONCLUSIONS 65

APPENDICE 67

BIBLIOGRAPHIE 69

Imp. Toulousaine Vve Lion et Fils
2, rue Romiguières, Toulouse

Aa 86 Dép. légal 1e trim. 51